

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Juli 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/072415 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
**A61K 31/517** (2006.01)

Biberach (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach (DE). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Sophie von La Roche Weg 10, 88400 Biberach-Mettenberg (DE). **BRICKL, Rolf-Stefan** [DE/DE]; Erlenweg 37, 88447 Warthausen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/013972

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Dezember 2005 (23.12.2005)

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch  
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch  
(30) Angaben zur Priorität:  
102004063752.0  
29. Dezember 2004 (29.12.2004) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW).  
(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF SELECTED CGRP ANTAGONISTS FOR CONTROLLING MENOPAUSAL HOT FLASHES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG AUSGEWÄHLTER CGRP-ANTAGONISTEN ZUR BEKÄMPFUNG MENOPAUSALER HITZEWALLUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of selected CGRP antagonists, the physiologically acceptable salts thereof or the hydrates of the salts for controlling menopausal hot flashes. The invention also relates to corresponding drugs that contain one or more of the selected CGRP antagonists as the active ingredient and to the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung ausgewählter CGRP-Antagonisten, deren physiologisch verträglicher Salze oder den Hydraten der Hydrate der Salze zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen sowie entsprechende Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere der ausgewählten CGRP-Antagonisten, und deren Herstellung.

WO 2006/072415 A1

## Verwendung ausgewählter CGRP-Antagonisten zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen

### Hintergrund der Erfindung

- 5 Hitzewallungen sind ein verbreitetes Symptom des peri/post-menopausalen Syndroms, dessen Physiologie bis heute nicht vollständig verstanden ist. Außer der Hormonsubstitution (hormone replacement therapy), die eine komplexe Intervention darstellt und aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen häufig nicht dauerhaft angewandt werden kann, existiert bislang keine einfach durchzuführende, 10 nebenwirkungsarme Therapie für diese im allgemeinen als lästig empfundene Erscheinung.

Hitzewallungen werden durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursacht. Bereits mehrfach wurde die Vermutung publiziert, dass CGRP (calcitonin gene-related peptide) aufgrund der vasodilatorischen Eigenschaften dieses Neuropeptids 15 eine Rolle bei der Entstehung menopausaler Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen spielt ([1]: J. Endocrinol. (1995), 146(3), 431-437; [2]: Acta Physiol. Scand. (1998), 162(4), 517-522; [3]: Am. J. Obstet. Gynecol. (1996), 175(3, Pt. 1), 638-642). Ein therapeutischer Einsatz von CGRP-Antagonisten zur Behandlung des 20 menopausalen Syndroms wurde in der Literatur noch nicht vorgeschlagen.

Es wurde nun gefunden, dass die Symptomatik menopausaler Hitzewallungen durch Substanzen, die die Wirkungen von CGRP antagonisieren (CGRP-Antagonisten), effektiv verhindert oder in ihrer beeinträchtigenden Wirkung erheblich abgeschwächt 25 werden kann, wobei sich dieser Therapieansatz insbesondere durch die Nebenwirkungsarmut vor der Hormonsubstitution auszeichnet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung ausgewählter CGRP-Antagonisten, deren physiologisch verträglicher Salze oder der Hydrate der 30 Salze zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen, wobei sowohl die Prävention als auch die Akut-Behandlung eingeschlossen sind. Die erfindungsgemäße Verwendung betrifft bevorzugt die Monotherapie mit einer Einzelsubstanz, schließt jedoch auch die Kombinationstherapie mit mehreren Substanzen der genannten Wirkstoff-

gruppe ein. Ferner kann die erfindungsgemäße Verwendung in Ergänzung zu einer üblicherweise durchgeführten Hormonsubstitution erfolgen.

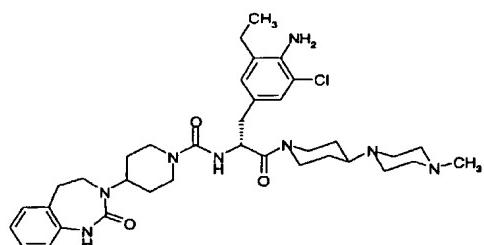
Weitere Gegenstände der Erfindung sind die Verwendung ausgewählter CGRP-

- 5 Antagonisten, deren physiologisch verträglicher Salze oder der Hydrate der Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen sowie die entsprechenden Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere der ausgewählten CGRP-Antagonisten, deren physiologisch verträglicher Salze oder der Hydrate der Salze.

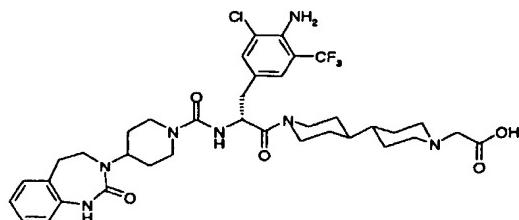
10

Als CGRP-Antagonisten kommen zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen, zur Herstellung eines entsprechenden Arzneimittels sowie als Bestandteil eines entsprechenden Arzneimittels vorzugsweise folgende Verbindungen in Frage:

- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

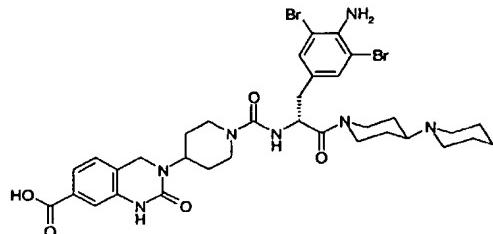


- (2) [1'-*{(R)}*-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propio-nyl]-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,

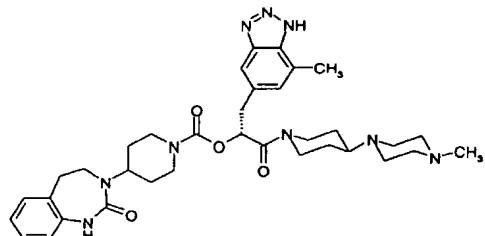


- (3) 3-{1-*{(R)}*-1-(4-Amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl}-2-oxo-

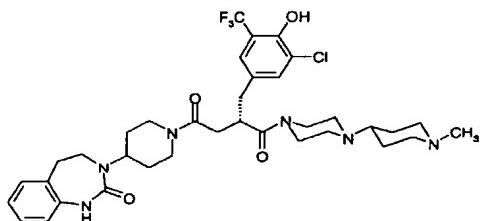
ethylcarbamoyl]-piperidin-4-yl}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-7-carbonsäure,



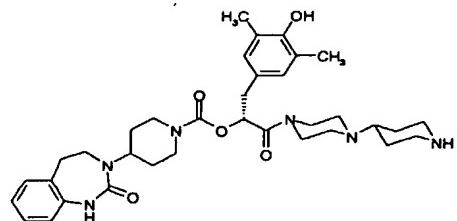
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benztriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



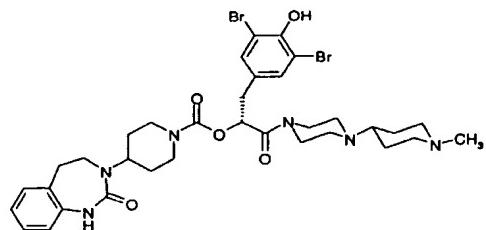
- (5) (*S*)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



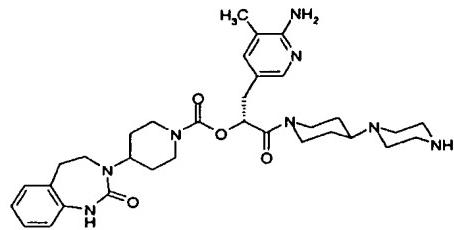
- (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,



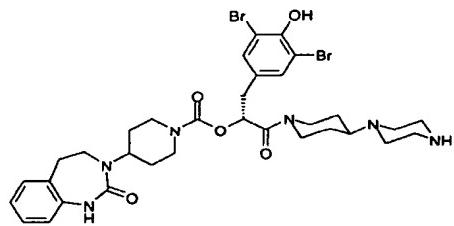
- (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



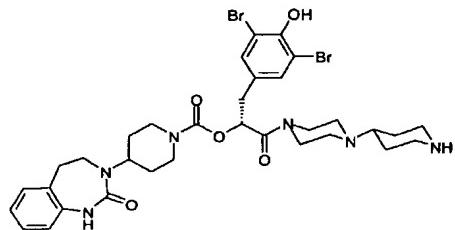
- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,



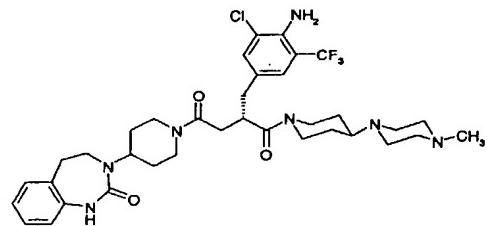
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,



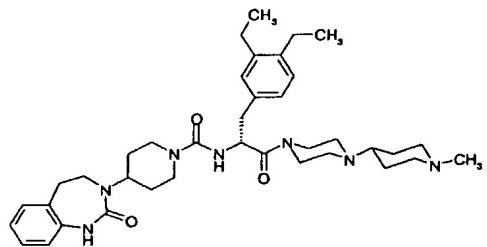
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,



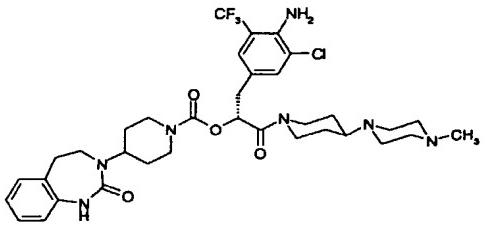
- (11) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

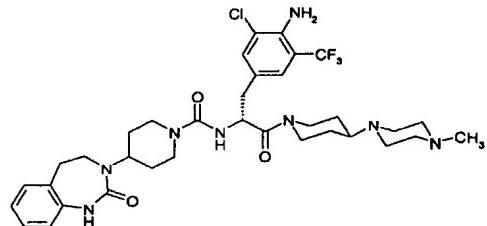


- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

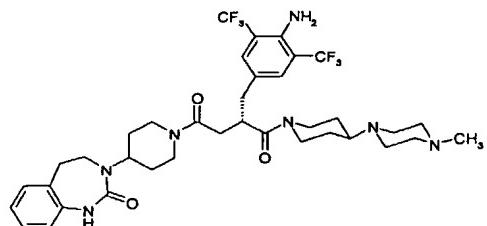


- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-

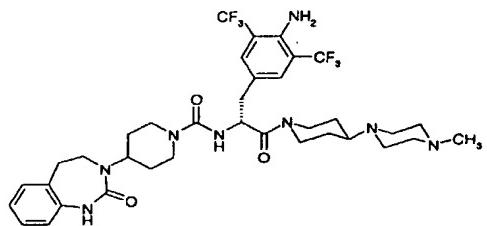
methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,



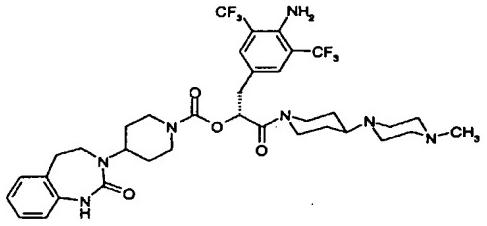
- (15) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



- (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-({*R*})-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

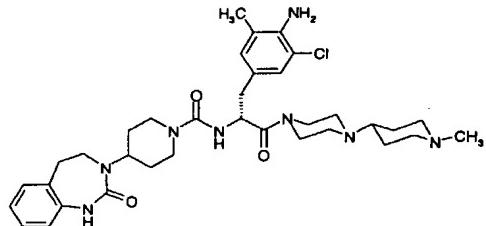


- (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-({*R*})-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

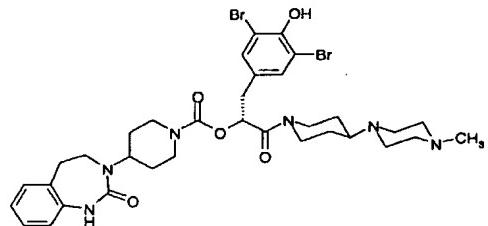


- (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-

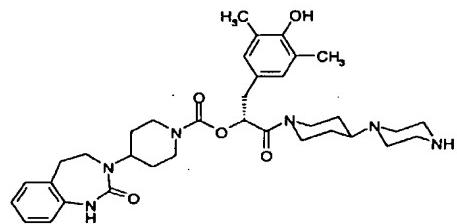
säure-*{(R)}*-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,



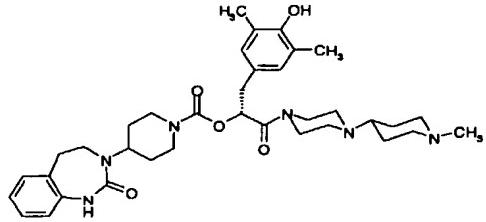
- (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



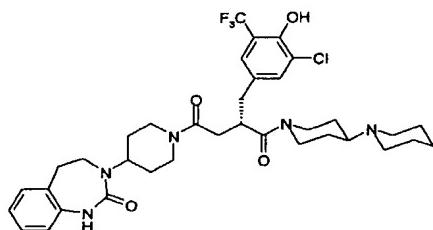
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,



- (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



- (22) (S)-1-(1,4'-Bipiperidinyl-1'-yl)-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



ein physiologisch verträgliches Salz davon oder eines dessen Hydrate.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei  
intravenöser oder subkutaner Gabe zweckmäßig 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht,  
vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, bei oraler Gabe 0.01 bis 20 mg/kg  
Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 20 mg/kg Körpergewicht, und bei nasaler oder  
inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg  
Körpergewicht, jeweils ein- bis dreimal täglich.

10

Sofern die Behandlung mit den ausgewählten CGRP-Antagonisten in Ergänzung zu  
einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vor-  
stehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend  
angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen  
15 betragen kann.

Hierzu lassen sich die ausgewählten CGRP-Antagonisten, deren physiologisch  
verträgliche Salze oder die Hydrate der Salze zusammen mit einem oder mehreren  
inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke,  
Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinyl-  
pyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin,  
Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol,  
Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren  
geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées,

Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

Mögliche pharmazeutische Darreichungsformen sind im folgenden dargestellt:

5

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff,

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff,

10 Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff,

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff,

Tabletten mit 20 mg Wirkstoff,

15

Kapseln mit 20 mg Wirkstoff,

wässrige Lösung für die nasale Applikation mit 10 mg Wirkstoff,

20 wässrige Lösung für die nasale Applikation mit 5 mg Wirkstoff, oder

Suspension für die nasale Applikation mit 20 mg Wirkstoff.

CGRP wird von sensorischen Nerven freigesetzt, beispielsweise vom Nervus  
25 Trigeminus, der einen Teil der Gesichtshaut innerviert. Es wurde bereits gezeigt,  
dass die Reizung des Trigeminalganglions bei Menschen zu einer Erhöhung des  
CGRP Plasmaspiegels führt und Gesichtsröte hervorruft ([4]: P.J. Goadsby et al.,  
Annals of Neurology, Vol. 23, No. 2, 1988, 193-196).

30 Die nachfolgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Anwendungsformen, die  
als Wirkstoff einen der ausgewählten CGRP-Antagonisten für die erfindungsgemäße  
Verwendung enthalten.,

Die ausgewählten CGRP-Antagonisten (A) können z.B. unter Verwendung einer der folgenden pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden:

Kapseln für die Pulverinhalation, enthaltend 0.1 bis 50 mg, vorzugsweise 0.3 bis

5 30 mg, (A);

Nasenspray, enthaltend 2 bis 50 mg, vorzugsweise 5 bis 40 mg, (A);

Tabletten, enthaltend 10 bis 600 mg, vorzugsweise 30 bis 400 mg, (A);

10

Pellets für Kapseln, enthaltend variierende Gewichtsteile (A);

Extrudate für Kapseln oder Tabletten, enthaltend variierende Gewichtsteile (A);

15

Suppositorien, enthaltend 50 bis 600 mg, vorzugsweise 30 bis 400 mg, (A);

Injektionslösungen, enthaltend 0.2 bis 30 mg, vorzugsweise 0.5 bis 15 mg, (A);

20

Die folgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als aktive Substanz einen der erfindungsgemäß ausgewählten CGRP-Antagonisten, ein physiologisch verträgliches Salz davon oder ein Hydrat des Salzes. Vorangestellt ist zunächst eine Tabelle, in der den Arzneistoffkomponenten Nummern zugewiesen werde, die in folgenden Beispieltabellen zur Identifikation der Wirkstoffe dienen.

25

### Arzneistoffkomponenten

Substanz Nr.	Substanz
1	CGRP-Antagonist (1) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [1a]
2	CGRP-Antagonist (2) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [2a]

<b>Substanz</b>	<b>Nr.</b>	<b>Substanz</b>
	3	CGRP-Antagonist (3) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [3a]
	4	CGRP-Antagonist (4) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [4a]
	5	CGRP-Antagonist (5) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [5a]
	6	CGRP-Antagonist (6) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [6a]
	7	CGRP-Antagonist (7) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [7a]
	8	CGRP-Antagonist (8) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [8a]
	9	CGRP-Antagonist (9) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [9a]
	10	CGRP-Antagonist (10) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [10a]
	11	CGRP-Antagonist (11) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [11a]
	12	CGRP-Antagonist (12) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [12a]
	13	CGRP-Antagonist (13) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [13a]
	14	CGRP-Antagonist (14) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [14a]
	15	CGRP-Antagonist (15) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [15a]
	16	CGRP-Antagonist (16) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [16a]
	17	CGRP-Antagonist (17) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [17a]

Substanz Nr.	Substanz
18	CGRP-Antagonist (18) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [18a]
19	CGRP-Antagonist (19) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [19a]
20	CGRP-Antagonist (20) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [20a]
21	CGRP-Antagonist (21) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [21a]
22	CGRP-Antagonist (22) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [22a]

**Beispiel 1a****Tabletten enthaltend 100 mg CGRP-Antagonist**

5

Zusammensetzung/Tablette:

CGRP-Antagonist 100 mg

Lactose 375 mg

Magnesiumstearat 3.0 mg

10 Povidon 8.5 mg

Crospovidon 14.4 mg

Flüchtiger Bestandteil: Wasser

**Herstellung:**

15 CGRP-Antagonist und Lactose (fein) werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend granuliert man die Mischung mit einer wässrigen Povidon-Lösung; Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40°C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Crospovidon gemischt und

20

anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

**Beispiel 1b**

5

Tabletten enthaltend 10 mg CGRP-Antagonist

Zusammensetzung/Tablette:

CGRP-Antagonist	10 mg
10 Lactose	475 mg
Magnesiumstearat	3.0 mg
Povidon	8.5 mg
Crospovidon	14.4 mg

Flüchtiger Bestandteil: Wasser

15

Herstellung:

CGRP-Antagonist und Lactose (fein) werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend granuliert man die Mischung mit einer wässrigen Povidon-Lösung; Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40°C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Crospovidon gemischt und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

25

**Beispiel 1c**

Tabletten enthaltend 600 mg CGRP-Antagonist

30 Zusammensetzung/Tablette:

CGRP-Antagonist	600 mg
Lactose	175 mg
Magnesiumstearat	6 mg

Povidon	17 mg
Crospovidon	28.8 mg
Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

5 **Herstellung:**

CGRP-Antagonist und Lactose (fein) werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend granuliert man die Mischung mit einer wässrigen Povidon-Lösung; Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40°C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Crospovidon gemischt und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

15 **Beispiel 1d**

Tabletten enthaltend 100 mg CGRP-Antagonist

Zusammensetzung/Tablette:

20 CGRP-Antagonist	100 mg
Lactose	403 mg
Magnesiumstearat	3.1 mg
Povidon	9.1 mg
Crospovidon	15.3 mg

25 Flüchtiger Bestandteil: Wasser

**Herstellung:**

CGRP-Antagonist und Lactose (fein) werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt. Anschließend granuliert man die Mischung mit einer wässrigen Povidon-Lösung. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40°C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Crospovidon gemischt und

anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst. Diese Herstellungsverfahren sind die Grundlage weiterer Beispiele, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

5

**Tabelle zu Beispiel 1a-d**

Bsp.	Substanz Nr.	mg	mg Lactose	mg Povidon	mg Crospovidon	mg Magnesium-stearat	Ø [mm]
1.1	13	40	80.0	1.8	3.0	0.6	7
1.2	6a	100	200.0	4.5	7.6	1.6	9
1.3	1a	70	140.0	3.2	5.3	1.1	8
1.4	22	180	360.0	8.1	13.7	2.8	12
1.5	6	120	240.0	5.4	9.1	1.9	10
1.6	3	10	70.0	1.2	2.0	0.4	6
1.7	17	270	540.0	12.2	20.6	4.2	13
1.8	3a	220	440.0	9.9	16.7	3.4	13
1.9	14	140	280.0	6.3	10.7	2.2	11
1.10	5	230	460.0	10.4	17.5	3.6	13
1.11	21	230	460.0	10.4	17.5	3.6	13
1.12	6	40	80.0	1.8	3.0	0.6	7
1.13	3	80	160.0	3.6	6.1	1.2	9
1.14	4a	320	540.0	12.9	21.8	4.5	13
1.15	13	340	580.0	13.8	23.3	4.8	13
1.16	2	170	340.0	7.7	12.9	2.7	12
1.17	21a	110	220.0	5.0	8.4	1.7	11
1.18	5	170	340.0	7.7	12.9	2.7	12
1.19	5a	320	540.0	12.9	21.8	4.5	13
1.20	14	30	60.0	1.4	2.3	0.5	6
1.21	2a	600	600.0	18.0	30.5	6.2	13
1.22	5	300	600.0	13.5	22.8	4.7	13
1.23	7	160	320.0	7.2	12.2	2.5	12
1.24	17a	160	320.0	7.2	12.2	2.5	12
1.25	4	170	340.0	7.7	12.9	2.7	12

**Beispiel 2a**

10

Tabletten enthaltend 100 mg CGRP-Antagonist

Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist                    100 mg

Lactose	284 mg
mikrokristalline Cellulose	89.5 mg
Magnesiumstearat	7.2 mg
Croscarmellose	7.3 mg

5    Flüchtiger Bestandteil: Wasser

Herstellung:

CGRP-Antagonist, Lactose (fein) und mikrokristalline Cellulose werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend wird die 10 Mischung mit Wasser granuliert. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40°C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Croscarmellose und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat gemischt. Die so erhaltene 15 Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

Beispiel 2b

20    Tabletten enthaltend 10 mg CGRP-Antagonist

Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	10 mg
Lactose	274 mg
mikrokristalline Cellulose	109.5 mg
Magnesiumstearat	7.2 mg
Croscarmellose	7.3 mg

Flüchtiger Bestandteil: Wasser

30    Herstellung:

CGRP-Antagonist, Lactose (fein) und mikrokristalline Cellulose werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend wird die Mischung mit Wasser granuliert. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6

mm gesiebt und 2 Stunden bei 40°C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Croscarmellose und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat gemischt. Die so erhaltene  
5 Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

**Beispiel 2c**

10 **Tabletten enthaltend 400 mg CGRP-Antagonist**

Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	400 mg
Lactose	194 mg
15 mikrokristalline Cellulose	95 mg
Magnesiumstearat	7.2 mg
Croscarmellose	7.3 mg

Flüchtiger Bestandteil: Wasser

20 **Herstellung:**

CGRP-Antagonist, Lactose (fein) und mikrokristalline Cellulose werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend wird die Mischung mit Wasser granuliert. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40°C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Croscarmellose und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat gemischt. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

30

**Beispiel 2d**

**Tabletten enthaltend 100 mg CGRP-Antagonist**

**Zusammensetzung:**

CGRP-Antagonist	100 mg
Lactose	403 mg
5 mikrokristalline Cellulose	121 mg
Magnesiumstearat	9.3 mg
Croscarmellose	9.4 mg
Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

**10 Herstellung:**

- CGRP-Antagonist, Lactose (fein) und mikrokristalline Cellulose werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; und anschließend die Mischung mit Wasser granuliert. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40°C getrocknet. Das trockene Granulat wird in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Croscarmellose, und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat gemischt. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.
- 20 Diese Herstellungsverfahren sind die Grundlage weiterer Beispiele, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

**Tabelle zu Beispiel 2a-d**

Beispiel	Substanz Nr.	mg	mg Lactose	mg mikrokrist. Cellulose	mg Mg-stearat	mg Cros-carmellose	Ø [mm]
2.1	5	130	195.0	6.5	5.0	5.0	10
2.2	4a	380	570.0	19.0	14.5	14.8	13
2.3	6	150	225.0	7.5	5.7	5.8	10
2.4	6a	240	360.0	12.0	9.2	9.3	12
2.5	16	30	45.0	1.5	1.1	1.2	6
2.6	3	600	400.0	20.0	15.3	15.5	13
2.7	2a	220	330.0	11.0	8.4	8.5	12
2.8	2	30	45.0	1.5	1.1	1.2	6
2.9	14	120	180.0	6.0	4.6	4.7	9
2.10	12	40	60.0	2.0	1.5	1.6	6

Beispiel	Substanz Nr.	mg	mg Lactose	mg mikrokrist. Cellulose	mg Mg-stearat	mg Cros-carmellose	Ø [mm]
2.11	21	110	165.0	5.5	4.2	4.3	9
2.12	5a	180	270.0	9.0	6.9	7.0	12
2.13	6	310	465.0	15.5	11.9	12.0	13
2.14	13	390	585.0	19.5	14.9	15.1	13
2.15	1a	10	150.0	3.2	2.4	2.5	8
2.16	5	240	360.0	12.0	9.2	9.3	13
2.17	17	50	75.0	2.5	1.9	1.9	7
2.18	3	90	135.0	4.5	3.4	3.5	8
2.19	7	190	285.0	9.5	7.3	7.4	12
2.20	6	360	540.0	18.0	13.8	14.0	13

**Beispiel 3a**wässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 20% CGRP-Antagonist

5

Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	20 mg
Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

10

**Durchführung:**

Der Wirkstoff wird Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

15

**Beispiel 3b**wässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 2 % CGRP-Antagonist

20 Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	2 mg
Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

Durchführung:

Der Wirkstoff wird in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

5

Beispiel 3cwässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 40% CGRP-Antagonist

10 Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	40 mg
Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

15 Durchführung:

Der Wirkstoff wird in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

20 Beispiel 3dwässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 20% CGRP-Antagonist und 1.5 % Labrasol

25 Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	20 mg
Labrasol	1.5 mg
Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

30

Durchführung:

Der Wirkstoff wird in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol und Labrasol werden zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

5    **Beispiel 3e**

wässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 50% CGRP-Antagonist und 1.5% Labrasol

10    Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	50 mg
Labrasol	1.5 mg
Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

15

Durchführung:

Der Wirkstoff wird in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol und Labrasol werden zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

20

Diese Herstellungsverfahren sind die Grundlage weiterer Beispiele, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

**Tabelle zu Beispiel 3a-e**

25

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg	mg Mannitol	mg Labrasol
3.1	13	20	5	3.00
3.2	22	10	5	1.50
3.3	1a	10	5	3.00
3.4	5a	20	5	1.50
3.5	6	10	5	0.00
3.6	13	5	5	1.50
3.7	4a	10	5	3.00
3.8	3a	5	5	3.00
3.9	3	20	5	3.00
3.10	1	5	5	0.00

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg	mg Mannitol	mg Labrasol
3.11	7	10	5	1.50
3.12	12	10	5	3.00
3.13	4	20	5	3.00
3.14	2	5	5	0.00
3.15	14	20	5	0.00

### Pellets

Die erfindungsgemäßen Arzneistoffe können auch in Form kleiner Partikeln wie z.B.

- 5 Pellets hergestellt werden. Hierbei kann der Wirkstoff auf Neutralpellets, die aus Saccharose und Stärke oder mikrokristalliner Cellulose bestehen, aufgetragen werden.  
 Falls aufgrund pH-abhängiger Löslichkeit eines Wirkstoffs saure oder basische Hilfsstoffe die Auflösung des Wirkstoffs verbessern, können auch saure oder  
 10 basische Starterkerne anstelle von Neutralpellets verwendet werden.

Die Herstellung erfolgt in folgenden Schritten:

1. Auswahl bzw. Herstellung von Starterpellets
2. Aufbau der Wirkstoffschicht

Fakultativ: Überziehen von Pellets zur Stabilitätsverbesserung oder Geschmackskorrektur oder – falls gewünscht - zur Retardierung einer oder mehrerer Wirkstoffe.

### Beispiel 4a

#### Herstellung basischer Starterkerne:

20

Zusammensetzung:

Povidone K25	3 Gewichtsteile
Mikrokrist. Cellulose	20 Gewichtsteile
Meglumin	77 Gewichtsteile

25

77 Gewichtsteile Meglumin, 20 Gewichtsteile Mikrokrist. Cellulose und 3 Gewichtsteile Povidone K25 werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Dann wird die Pulvermischung mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird, in einen Doppelschnecken-

Extruder eingebracht. Die Wasserdosierung wird automatisch so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.

Die Ausrundung der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei  
5 ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM gerundet wird.

Trocknung der Pellets bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils  
10 geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in den weiteren Prozessen verwendet.

#### Beispiel 4b

15 Herstellung einer Wirkstoffauftragung mit 100 mg CGRP-Antagonist

Zusammensetzung:

Kernmaterial	200 Gewichtsteile
Hydroxypropylcellulose	38 Gewichtsteile
20 Talkum	20 Gewichtsteile
CGRP-Antagonist	100 Gewichtsteile

In 250 Gewichtsteilen 2-Propanol wird Hydroxypropylcellulose unter Rühren gelöst und anschließend werden in dieser Lösung der Wirkstoff und Talkum unter Rühren  
25 dispergiert.

In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 200 Gewichtsteile Kernmaterial bei einer Zulufttemperatur von 20° bis 30° C mit der wirkstoffhaltigen Dispersion im Unterbettsprühverfahren besprüht. Die wirkstoffhaltigen Pellets werden anschließend im Umlufttrockenschrank bei 35°C über 8 Stunden nachgetrocknet.

30

Zur Entfernung von Agglomeraten werden die wirkstoffhaltigen Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.25 mm gesiebt. Die Gutfraktion (Korngröße < 1.25 mm) wird weiterverarbeitet.

Der Aufbau der Wirkstoffschicht erfolgt generell in immer gleicher Weise, wobei aber Wirkstoffart und Menge, Bindemittelart und Menge, Talkummenge und Wasser, Isopropanol bzw. Ethanolmenge variiert werden.

5 **Beispiel 4c**

Herstellung einer Wirkstoffauftragung mit 10 Gewichtsteilen CGRP-Antagonist

Zusammensetzung:

10	Kernmaterial	100 Gewichtsteile
	Hydroxypropylcellulose	24 Gewichtsteile
	Talkum	12 Gewichtsteile
	CGRP-Antagoist	10 Gewichtsteile

15 In 250 Gewichtsteilen 2-Propanol wird Hydroxypropylcellulose unter Rühren gelöst und anschließend werden in dieser Lösung der Wirkstoff und Talkum unter Rühren dispergiert.

In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 200 Gewichtsteile Kernmaterial bei einer Zulufttemperatur von 20° bis 30° C mit der wirkstoffhaltigen Dispersion im

20 Unterbettsprühverfahren besprüht. Die wirkstoffhaltigen Pellets werden anschließend im Umlufttrockenschrank bei 35° C über 8 Stunden nachgetrocknet.

Zur Entfernung von Agglomeraten werden die wirkstoffhaltigen Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.25 mm gesiebt. Die Gutfaktion (Korngröße

25 < 1.25 mm) wird weiterverarbeitet.

**Beispiel 4d**

Herstellung einer Wirkstoffauftragung mit 400 Gewichtsteilen CGRP-Antagonist

30

Zusammensetzung:

Kernmaterial	100 Gewichtsteile
Hydroxypropylcellulose	62 Gewichtsteile

Talkum	24 Gewichtsteile
CGRP-Antagonist	400 Gewichtsteile

In 250 Gewichtsteilen 2-Propanol wird Hydroxypropylcellulose unter Röhren gelöst  
 5 und anschließend werden in dieser Lösung der Wirkstoff und Talkum unter Röhren dispergiert.

In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 100 Gewichtsteile Kernmaterial bei einer Zulufttemperatur von 20° bis 30°C mit der wirkstoffhaltigen Dispersion im Unterbettsprühverfahren besprüht. Die wirkstoffhaltigen Pellets werden anschließend  
 10 im Umlufttrockenschrank bei 35° C über 8 Stunden nachgetrocknet.

Zur Entfernung von Agglomeraten werden die wirkstoffhaltigen Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.25 mm gesiebt. Die Gutfaktion (Korngröße < 1.25 mm) wird weiterverarbeitet.

15 Der Aufbau der Wirkstoffschicht erfolgt generell in immer gleicher Weise, wobei aber Wirkstoffart und Menge, Bindemittelart und Menge, Talkummenge und Wasser, Isopropanol bzw. Ethanolmenge variiert werden.

Die jeweiligen Mengen können variieren und werden im folgenden in Tabellenform dargestellt.

20 Die Beispiele enthalten 10 bis 380 Gewichtsteile CGRP-Antagonist entweder als aktive Form, in Form eine physiologisch verträglichen Salzes oder in Form des Hydrats eines Salzes, die übrige Zusammensetzung ist in der folgenden Tabelle enthalten.

25 **Tabelle zu Beispiel 4b-d**

Bsp.	CGRP-Antagonist Nr.	Gwt.	Gwt.. Povidon	Gwt.. HPC	Gwt.. Starterpellets	Gwt.. Talkum	Gwt.. Iso-propanol	Gwt.. Ethanol	Gwt.. Wasser
4.1	22	70	14.0	0.0	70.0	15.4	2630	0	0
4.2	2	240	48.0	0.0	240.0	52.8	1600	0	1600
4.3	15a	60	0.0	12.0	60.0	13.2	0	1600	0
4.4	1a	230	0.0	46.0	230.0	50.6	0	0	1770
4.5	1	40	0.0	8.0	450.0	49.8	4210	0	0
4.6	2	220	0.0	44.0	220.0	48.4	0	0	2940
4.7	15	380	76.0	0.0	380.0	83.6	3610	0	0

Bsp.	CGRP-Antagonist Nr.	Gwt.	Gwt.. Povidon	Gwt.. HPC	Gwt.. Starterpellets	Gwt.. Talkum	Gwt.. Iso-propanol	Gwt.. Ethanol	Gwt.. Wasser
4.8	7	380	0.0	76.0	380.0	83.6	2230	0	0
4.9	4	230	0.0	46.0	230.0	50.6	0	1640	0
4.10	21a	360	72.0	0.0	360.0	79.2	1700	0	0
4.11	6	250	0.0	50.0	250.0	55.0	0	0	1760
4.12	4	280	0.0	56.0	280.0	61.6	0	1800	0
4.13	3	360	72.0	0.0	360.0	79.2	0	2400	0
4.14	14	120	0.0	24.0	360.0	50.4	0	0	4950
4.15	4a	310	0.0	62.0	310.0	68.2	0	0	2670
4.16	6	600	0.0	120.0	600.0	132.0	1900	0	0
4.17	12	280	56.0	0.0	280.0	61.6	2230	0	0
4.18	7	350	70.0	0.0	350.0	77.0	0	1610	0
4.19	5	10	2.0	0.0	100.0	11.2	0	0	1930
4.20	3	180	0.0	36.0	180.0	39.6	1870	0	0
4.21	4	100	20.0	0.0	100.0	22.0	0	1680	0
4.22	16	80	16.0	0.0	80.0	17.6	1900	0	0
4.23	4	20	0.0	4.0	350.0	37.4	0	0	1930
4.24	6a	300	0.0	60.0	300.0	66.0	0	2890	0
4.25	2	290	0.0	58.0	290.0	63.8	2670	0	0
4.26	12	280	56.0	0.0	280.0	61.6	1890	0	0
4.27	3a	70	14.0	0.0	70.0	15.4	0	3210	0
4.28	14a	50	0.0	10.0	50.0	11.0	0	0	2890
4.29	7a	40	8.0	0.0	140.0	18.8	2600	0	0

GWT.= Gewichtsteile

#### Beispiel 4e

5

Retardierung der wirkstoffhaltigen Pellets (die wirkstoffhaltigen Pellets enthalten einen der Wirkstoffe 1-22)

Zusammensetzung:

- |    |                          |      |               |
|----|--------------------------|------|---------------|
| 10 | Wirkstoffhaltige Pellets | 30   | Gewichtsteile |
|    | Eudragit S 100           | 4    | Gewichtsteile |
|    | Eudragit RS 100          | 2    | Gewichtsteile |
|    | Triaethylcitrat          | 1.25 | Gewichtsteile |
|    | Hydroxypropylcellulose   | 0.61 | Gewichtsteile |
| 15 | Talkum                   | 0.25 | Gewichtsteile |

In 112 Gewichtsteilen Ethanol 96% werden unter Röhren 4 Gewichtsanteile Eudragit S100, 2 Gewichtsanteile Eudragit RS100, 1.25 Gewichtsanteile Triethylcitrat und 0.61 Gewichtsanteile Hydroxypropylcellulose gelöst. Anschließend werden in der Lösung unter Röhren 0,25 Gewichtsanteile Talkum dispergiert.

- 5 In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 30 Gewichtanteile wirkstoffhaltige Pellets bei einer Zulufttemperatur von 35°C bis 40°C mit der Retard-Dispersion im Unterbettsprühverfahren besprüht.

Das isolierte Kernmaterial wird anschließend im Umlufttrockenschrank bei 40°C über 8 Stunden nachgetrocknet.

- 10 Zur Entfernung von Agglomeraten werden die getrockneten retardierten Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.5 mm gesiebt. Die Gutfraktion (Korngröße < 1.5 mm) wird weiterverarbeitet.

Eine Übersicht über verschiedene Retardlacke ist in Tabelle 4f enthalten

- 15 **Tabelle 4f: Die Angaben entsprechen Gewichtsteilen**

Beispiel	4.30	4.31	4.32	4.33
Wirkstoffpellets	30	30	30	30
Ethylcellulose	4	6		
Polyethylenglykol	0.5	0.4		
Eudragit S100			3	5
Eudragit RS100			3	1
Triethylcitrat			1.25	1.25
Hydroxypropylcellulose			0.61	0.61
Talkum	1.2	1.0	0.25	0.25

### Extrudate

- 20

Die erfindungsgemäßen Arzneistoffe können auch in Form von Extrudaten hergestellt werden, die nach Schneiden/Spheronisieren direkt in Kapseln abgefüllt oder nach Mahlen zu Tabletten verarbeitet werden.

Die Herstellung erfolgt in folgenden Schritten:

1. Extrusion
- 2a. Schneiden/Spheronisieren
- 2b. Mahlen und anschließendes Verarbeiten zu Tabletten

5    **Beispiel 5a**

**Herstellung von Feuchtextrudaten**

Zusammensetzung:

10	Povidon K25	6	Gewichtsteile
	Mikrokristalline Cellulose	40	Gewichtsteile
	CGRP-Antagonist	100	Gewichtsteile

100 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 40 Gewichtsteile Mikrokristalline Cellulose  
15 (Avicel PH 101) und 6 Gewichtsteile Povidon (Kollidon K25) werden in einem Rhön-  
radmischer 15 Minuten lang gemischt. Dann wird die Pulvermischung zusammen mit  
Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird mit einer Geschwindigkeit von  
ca. 1 kg/h, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Wasserdosierung  
wird automatisch so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von ca. 19%  
20 erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm  
Durchmesser.

Das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei  
ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM gerundet wird.

Die Pellets werden bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner  
25 getrocknet.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Sieb-  
böden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils  
geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in  
30 den weiteren Prozessen verwendet.

**Beispiel 5b****Herstellung von Feuchtextrudaten**

- 5 Zusammensetzung:
- |                            |    |               |
|----------------------------|----|---------------|
| Povidon K25                | 4  | Gewichtsteile |
| Mikrokristalline Cellulose | 30 | Gewichtsteile |
| CGRP-Antagonist            | 10 | Gewichtsteile |
- 10 10 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 30 Gewichtsteile Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) und 4 Gewichtsteile Povidon (Kollidon K25) werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Dann wird die Pulvermischung zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Wasserdosierung wird automatisch so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.
- 15 Das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM gerundet wird.
- 20 Die Pellets werden bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner getrocknet.
- 25 Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in den weiteren Prozessen verwendet.

**Beispiel 5c**

- 30 Herstellung von Feuchtextrudaten

Zusammensetzung:

Povidon K25	15	Gewichtsteile
-------------	----	---------------

Mikrokristalline Cellulose	110	Gewichtsteile
CGRP-Antagonist	400	Gewichtsteile

400 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 110 Gewichtsteile Mikrokristalline Cellulose  
 5 (Avicel PH 101) und 15 Gewichtsteile Povidon (Kollidon K25) werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Dann wird die Pulvermischung zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Wasserdosierung wird automatisch so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von  
 10 ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.

Das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM gerundet wird.

Die Pellets werden bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner  
 15 getrocknet.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in  
 20 den weiteren Prozessen verwendet.

Dieses Herstellungsverfahren ist die Grundlage weiterer Kombinationsbeispiele, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

25 **Tabelle zu Beispiel 5a-c**

Beisp.	CGRP-Antagonist Nr.	Gwt.	Gwt. Povidon	Gwt. Poloxamer	Polyethylen-glycol 4000
5.1	21	80	28.0	2.7	84
5.2	1a	110	38.5	3.7	
5.3	14a	170	59.5	5.7	
5.4	6a	100	35.0	3.4	
5.5	15	80	28.0	2.7	
5.6	6	20	7.0	0.7	21
5.7	5	200	70.0	6.8	210

Beisp.	CGRP-Antagonist Nr.	Gwt.	Gwt. Povidon	Gwt. Poloxamer	Polyethylen-glycol 4000
5.8	2a	40	14.0	1.4	42
5.9	7	50	17.5	1.7	52.5
5.10	17	70	24.5	2.4	73.5
5.11	2	110	38.5	3.7	
5.12	22	600	210.0	20.3	
5.13	1	130	45.5	4.4	
5.14	5a	40	14.0	1.4	42
5.15	1	160	56.0	5.4	
5.16	13	60	21.0	2.0	63
5.17	4	200	70.0	6.8	
5.18	6	80	28.0	2.7	84
5.19	16	150	52.5	5.1	
5.20	3	10	3.5	0.3	10.5

\*GWT.= Gewichtsteile

### Beispiel 6a

5

#### Herstellung von Schmelzextrudaten

Zusammensetzung:

Povidon K25	6	Gewichtsteile
Poloxamer	40	Gewichtsteile
CGRP-Antagonist	100	Gewichtsteile

- 100 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 40 Gewichtsteile Poloxamer und 6 Gewichtsteile Povidon K25 werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt.
- 15 Daraufhin wird die Pulvermischung mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Temperatur wird so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.
- 20 Die austretenden Extrusionstränge werden mit einem Kopfabschlag geschnitten, das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM bei ca. 40°C gerundet wird.

Trocknung der Pellets bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils  
5 geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in den weiteren Prozessen verwendet.

### **Beispiel 6b**

#### **10 Herstellung von Schmelzextrudaten**

Zusammensetzung:

Povidon K25	2	Gewichtsteile
Poloxamer	30	Gewichtsteile
15 CGRP-Antagonist	10	Gewichtsteile

10 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 30 Gewichtsteile Poloxamer und 2 Gewichtsteile Povidon K25 werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Daraufhin wird die Pulvermischung mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h zusammen mit  
20 Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Temperatur wird so geregelt, dass im Extruder ein Soll-drehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.

Die austretenden Extrusionstränge werden mit einem Kopfabschlag geschnitten, das  
25 Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM bei ca. 40°C gerundet wird.

Trocknung der Pellets bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils  
30 geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in den weiteren Prozessen verwendet.

**Beispiel 6c****Herstellung von Schmelzextrudaten**5 **Zusammensetzung:**

Povidon K25	18	Gewichtsteile
Poloxamer	132	Gewichtsteile
CGRP-Antagonist	400	Gewichtsteile

- 10 400 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 132 Gewichtsteile Poloxamer und 18 Gewichtsteile Povidon K25 werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Daraufhin wird die Pulvermischung mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Temperatur wird so geregelt, dass im Extruder  
 15 ein Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.  
 Die austretenden Extrusionstränge werden mit einem Kopfabschlag geschnitten, das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM bei ca. 40°C gerundet wird.
- 20 Trocknung der Pellets bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in  
 25 den weiteren Prozessen verwendet.  
 Die jeweiligen Zusammensetzungen können variieren, weitere Beispiele werden im folgenden in Tabellenform dargestellt.

**Tabelle zu Beispiel 6a-c**

30

Beisp.	CGRP-Antagonist Nr.	Gwt.	Gwt. Povidon	Gwt. Poloxamer	Polyethylen-glycol 4000
6.1	7a	120	6.0	31.5	
6.2	7	130	6.5	34.1	

Beisp.	CGRP-Antagonist Nr.	Gwt.	Gwt. Povidon	Gwt. Poloxamer	Polyethylen-glycol 4000
6.3	12a	90	4.5	23.6	70.88
6.4	3a	40	2.0	10.5	31.50
6.5	6a	30	1.5	7.9	23.63
6.6	2	20	1.0	5.3	15.75
6.7	16	110	5.5	28.9	
6.8	5a	180	9.0	47.3	
6.9	11a	150	7.5	39.4	
6.1	3	90	4.5	23.6	
6.11	6	190	9.5	49.9	
6.12	13	600	30.0	157.5	
6.13	15	130	6.5	34.1	
6.14	5	150	7.5	39.4	
6.15	1	130	6.5	34.1	
6.16	4a	110	5.5	28.9	86.63
6.17	4	180	9.0	47.3	
6.18	5	90	4.5	23.6	
6.19	7	150	7.5	39.4	
6.20	14	100	5.0	26.3	
6.21	1a	70	3.5	18.4	55.13
6.22	21	20	1.0	5.3	15.75
6.23	4	200	10.0	52.5	
6.24	3	10	0.5	2.6	7.88
6.25	22	30	1.5	7.9	23.63

\*GWT.= Gewichtsteile

### Beispiel 7

5

#### Weiterverarbeitung zu Tabletten

Die Extrudate werden in einer geeigneten Mühle gemahlen, das entstehende Granulat wird mit üblichen Tablettierhilfsstoffen analog Beispiel 1 zu Tabletten weiterverarbeitet.

10

#### Pulverinhalativum

#### Herstellung sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel der Wirkstoffe zur Herstellung eines Pulverinhalativums

- 15 Die Wirkstoffe werden zur Herstellung einer Wirkstofflösung von 4 Gew.-% entsprechend in einem Ethanol/Wasser (4:1)-Gemisch gelöst und die Wirkstofflösung

so versprüht, dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Kennwert X50 (Medianwert = Teilchengröße/Tropfengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt bezüglich der Volumenverteilung der einzelnen Teilchen/Tropfen) im Bereich von 1.5 bis 8  $\mu\text{m}$  und Q(5.8) (Entspricht der Teilchenmenge, die bezogen auf die Volumenverteilung der Tröpfchen unterhalb von 5.8  $\mu\text{m}$  liegt) zwischen 30% und 100% erzielt wird. Der so erhaltene Sprühnebel wird mit Hilfe eines Trocknungsgases mit einer Eingangstemperatur zwischen 130°C und 200°C und einer Ausgangstemperatur von 40°C bis 120°C getrocknet. Dabei beträgt der Volumenstrom des Sprühgases 1 Nm<sup>3</sup>/h bis 15 Nm<sup>3</sup>/h und der Volumenstrom des Trocknungsgases 15 Nm<sup>3</sup>/h bis 150 Nm<sup>3</sup>/h. Der getrocknete Feststoffanteil wird mittels Massekraftabscheider und/oder Filtereinheit gesammelt.

### **Beispiel 8**

15 Kapseln für die Pulverinhalation mit 0.5 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel für die Pulverinhalation enthält:

CGRP-Antagonist	0.5 mg
Lactose	20 mg
Hartgelatinekapseln	50 mg

Herstellungsverfahren:

Der CGRP-Antagonist wird als sphärisch nanostrukturierte Wirkstoffpartikel hergestellt und homogen mit Lactose gemischt. Das Gemisch wird in Hartgelatinekapseln gepackt.

### **Tabelle zu Beispiel 8**

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg	mg Lactose
8.1	4	30.00	80.00
8.2	22	10.00	60.00
8.3	1	20.00	70.00
8.4	16	30.00	80.00
8.5	6	25.00	75.00

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg	mg Lactose
8.6	1	30.00	80.00
8.7	3	20.00	70.00
8.8	1	10.00	60.00
8.9	13	20.00	70.00
8.10	1	0.30	50.30
8.11	5	0.10	50.10
8.12	15	30.00	80.00
8.13	6	30.00	80.00
8.14	21	3.00	53.00
8.15	2	20.00	70.00
8.16	5	5.00	55.00
8.17	16	20.00	70.00
8.18	2	10.00	60.00
8.19	4	10.00	60.00
8.20	14	0.00	50.00
8.21	6	10.00	60.00
8.22	3	15.00	65.00
8.23	4	10.00	60.00
8.24	14	50.00	100.00
8.25	6	30.00	80.00
8.26	5	0.00	50.00
8.27	12	20.00	70.00

**Beispiel 9****Injecti onslösung mit 0.5 mg CGRP-Antagonist**

5

Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist 0.5 mg

physiologische Kochsalzlösung

- 10 Der Wirkstoff wird in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Die Dosismengen können variieren und werden im folgenden in Tabellenform dargestellt.

Die Beispiele enthalten 0.2 bis 30 mg CGRP-Antagonist.

**Tabelle zu Beispiel 9**

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg
9.1	5	0.20
9.2	14a	14.30
9.3	6	4.40
9.4	6a	10.30
9.5	16	1.80
9.6	3	1.30
9.7	2a	4.40
9.8	22	9.40
9.9	4	2.60
9.10	2	8.20
9.11	1	4.30
9.12	15a	25.50
9.13	6	14.20
9.14	21	13.40
9.15	1a	5.40
9.16	5	6.90

**5 Beispiel 10****Suppositorien mit 200 mg CGRP-Antagonist****Zusammensetzung:**

- 10   CGRP-Antagonist                                   200 mg  
      Hartwachs   ad 2 g

**Herstellung:**

- Das Hartwachs wird geschmolzen und der Wirkstoff in der Masse suspendiert.  
 15 Anschließend wird die Masse in geeignete Zäpfchenformen ausgegossen.

Die Dosismengen können variieren und werden im folgenden in Tabellenform dargestellt.

Die Beispiele enthalten 50 bis 600 mg CGRP-Antagonist.

5 **Tabelle zu Beispiel 10**

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg
1.1	3	250
1.2	6a	150
1.3	21a	460
1.4	2	540
1.5	16	320
1.6	3	180
1.7	7	150
1.8	3a	480
1.9	14	600
1.10	5	180

**Patentansprüche**

1. Verwendung eines CGRP-Antagonisten, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

5

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,

10 (2) [1'-(*(R)*-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl]-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,

15 (3) 3-{1-[*(R)*-1-(4-Amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethyl-carbamoyl}-piperidin-4-yl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-7-carbonsäure,

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*(R*)-1-(7-methyl-1*H*-benztriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

20

(5) (*S*)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

25 (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*(R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

30 (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*(R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

5 (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

10 (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

15 (11) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

20 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

25 (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

30 (15) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

5 (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

10 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

15 (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-  
yl]-2-oxo-ethylester,

20 (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-  
ethylester,

25 (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-  
1-yl]-2-oxo-ethylester,

25 (22) (S)-1-1,4'-Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-  
(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren physiologisch verträglichen Salzen und den Hydraten der Salze zur  
Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen.

30 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese in  
Monotherapie mit einem Einzelwirkstoff erfolgt.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese in Ergänzung zu einer Hormonsubstitutionstherapie erfolgt.

4. Verwendung eines Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend  
5 aus

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

10

(2) [1'-((R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,

15

(3) 3-{1-[(R)-1-(4-Amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethyl-carbamoyl]-piperidin-4-yl}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-7-carbonsäure,

20

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1*H*-benztriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

25

(5) (*S*)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

30

(6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

35

(7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

5 (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

10 (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

15 (11) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

20 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-({(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-({(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-ester,

25 (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-({(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

30 (15) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

5 (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

10 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

15 (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-  
yl]-2-oxo-ethylester,

20 (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-  
ethylester,

25 (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-  
1-yl]-2-oxo-ethylester,

25 (22) (*S*)-1-1,4'-Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-  
(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren physiologisch verträglichen Salzen und den Hydraten der Salze zur  
Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen.

30

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Arznei-  
mittel nur einen Wirkstoff enthält.

6. Arzneimittel zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen, enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere CGRP-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe gemäß Anspruch 1 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/013972

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/517**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, EMBASE, BIOSIS**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6 May 2004 (2004-05-06) page 92 Verbindungen 16, 117, 121 page 93, paragraph 2 ----- WO 2004/037811 A (BOEHRINGER INGELHEIM; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STEPHAN, GEORG; STENKAMP) 6 May 2004 (2004-05-06) page 80, last paragraph - page 81, paragraph 1 Verbindung 1 page 81, paragraph 3 -----	1-6
X	-----	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**10 February 2006**

Date of mailing of the international search report

**18/04/2006**

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

**Bendl, E**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/013972

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 6 October 2005 (2005-10-06) Verbindungen 154, 161, 162, 164, 165 page 159, paragraph 4 page 160, paragraph 3 -----	1-6
P, X	WO 2005/103037 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3 November 2005 (2005-11-03) Verbindung 193 paragraph [0312] page 162 -----	1-6
P, X	US 2005/234067 A1 (MUELLER STEPHAN G ET AL) 20 October 2005 (2005-10-20) Verbindungen 141, 142 paragraph [0372] -----	1-6
P, X	US 2005/256099 A1 (MUELLER STEPHAN G ET AL) 17 November 2005 (2005-11-17) Verbindung 193 paragraph [0312] -----	1-6
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; DOODS, HENRI; RUDOLF, KLAUS; EBERLEIN,) 15 February 2001 (2001-02-15) page 1, paragraph 1 - paragraph 2 page 2, paragraph 3 -----	1-6
Y	US 6 521 609 B1 (DOODS HENRI ET AL) 18 February 2003 (2003-02-18) column 1, line 1 - line 58 -----	1-6

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/EP2005/013972****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: - because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Although claims 1 to 3 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/EP2005/013972
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004037810	A 06-05-2004	AU 2003276156 A1		13-05-2004
		BR 0315665 A		30-08-2005
		CA 2503455 A1		06-05-2004
		CN 1708493 A		14-12-2005
		DE 10250080 A1		13-05-2004
		EP 1558600 A1		03-08-2005
-----				
WO 2004037811	A 06-05-2004	AU 2003276157 A1		13-05-2004
		BR 0315642 A		30-08-2005
		CA 2503462 A1		06-05-2004
		CN 1708492 A		14-12-2005
		DE 10250082 A1		13-05-2004
		EP 1558601 A1		03-08-2005
		ZA 200502247 A		19-09-2005
-----				
WO 2005092880	A 06-10-2005	DE 102004015723 A1		20-10-2005
-----				
WO 2005103037	A 03-11-2005	DE 102004019492 A1		10-11-2005
-----				
US 2005234067	A1 20-10-2005	NONE		
-----				
US 2005256099	A1 17-11-2005	NONE		
-----				
WO 0110425	A 15-02-2001	AT 281168 T		15-11-2004
		AU 777709 B2		28-10-2004
		AU 6992800 A		05-03-2001
		BG 106391 A		30-09-2002
		BR 0013009 A		30-04-2002
		CA 2378428 A1		15-02-2001
		CN 1370069 A		18-09-2002
		CZ 20020497 A3		12-06-2002
		DE 19937304 A1		15-03-2001
		EE 200200061 A		15-04-2003
		EP 1207884 A2		29-05-2002
		ES 2231243 T3		16-05-2005
		HK 1046854 A1		25-02-2005
		HR 20020117 A2		31-10-2003
		HU 0202397 A2		28-10-2002
		JP 2003506403 T		18-02-2003
		MX PA02001373 A		30-07-2002
		NO 20020605 A		07-02-2002
		NZ 517367 A		24-09-2004
		PL 364049 A1		13-12-2004
		PT 1207884 T		31-12-2004
		SK 1972002 A3		04-06-2002
		TR 200200359 T2		21-05-2002
		UA 73137 C2		17-06-2002
		ZA 200200997 A		21-08-2002
-----				
US 6521609	B1 18-02-2003	NONE		
-----				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/013972

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

**A61K31/517**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )

**A61K**

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, EMBASE, BIOSIS**

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6. Mai 2004 (2004-05-06) Seite 92 Verbindungen 16, 117, 121 Seite 93, Absatz 2 -----	1-6
X	WO 2004/037811 A (BOEHRINGER INGELHEIM; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STEPHAN, GEORG; STENKAMP) 6. Mai 2004 (2004-05-06) Seite 80, letzter Absatz – Seite 81, Absatz 1 Verbindung 1 Seite 81, Absatz 3 ----- -/-	1-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

**10. Februar 2006**

**18/04/2006**

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

**Bendl, E**

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/013972

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 6. Oktober 2005 (2005-10-06) Verbindungen 154, 161, 162, 164, 165 Seite 159, Absatz 4 Seite 160, Absatz 3 -----	1-6
P, X	WO 2005/103037 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 3. November 2005 (2005-11-03) Verbindung 193 Absatz [0312] Seite 162 -----	1-6
P, X	US 2005/234067 A1 (MUELLER STEPHAN G ET AL) 20. Oktober 2005 (2005-10-20) Verbindungen 141, 142 Absatz [0372] -----	1-6
P, X	US 2005/256099 A1 (MUELLER STEPHAN G ET AL) 17. November 2005 (2005-11-17) Verbindung 193 Absatz [0312] -----	1-6
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; DOODS, HENRI; RUDOLF, KLAUS; EBÉRLEIN,) 15. Februar 2001 (2001-02-15) Seite 1, Absatz 1 - Absatz 2 Seite 2, Absatz 3 -----	1-6
Y	US 6 521 609 B1 (DOODS HENRI ET AL) 18. Februar 2003 (2003-02-18) Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 58 -----	1-6

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013972

### Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. – weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl die Ansprüche 1–3 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2.  Ansprüche Nr. – weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. – weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

#### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/013972

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2004037810	A	06-05-2004	AU 2003276156 A1 BR 0315665 A CA 2503455 A1 CN 1708493 A DE 10250080 A1 EP 1558600 A1		13-05-2004 30-08-2005 06-05-2004 14-12-2005 13-05-2004 03-08-2005
WO 2004037811	A	06-05-2004	AU 2003276157 A1 BR 0315642 A CA 2503462 A1 CN 1708492 A DE 10250082 A1 EP 1558601 A1 ZA 200502247 A		13-05-2004 30-08-2005 06-05-2004 14-12-2005 13-05-2004 03-08-2005 19-09-2005
WO 2005092880	A	06-10-2005	DE 102004015723 A1		20-10-2005
WO 2005103037	A	03-11-2005	DE 102004019492 A1		10-11-2005
US 2005234067	A1	20-10-2005	KEINE		
US 2005256099	A1	17-11-2005	KEINE		
WO 0110425	A	15-02-2001	AT 281168 T AU 777709 B2 AU 6992800 A BG 106391 A BR 0013009 A CA 2378428 A1 CN 1370069 A CZ 20020497 A3 DE 19937304 A1 EE 200200061 A EP 1207884 A2 ES 2231243 T3 HK 1046854 A1 HR 20020117 A2 HU 0202397 A2 JP 2003506403 T MX PA02001373 A NO 20020605 A NZ 517367 A PL 364049 A1 PT 1207884 T SK 1972002 A3 TR 200200359 T2 UA 73137 C2 ZA 200200997 A		15-11-2004 28-10-2004 05-03-2001 30-09-2002 30-04-2002 15-02-2001 18-09-2002 12-06-2002 15-03-2001 15-04-2003 29-05-2002 16-05-2005 25-02-2005 31-10-2003 28-10-2002 18-02-2003 30-07-2002 07-02-2002 24-09-2004 13-12-2004 31-12-2004 04-06-2002 21-05-2002 17-06-2002 21-08-2002
US 6521609	B1	18-02-2003	KEINE		